

# DIABETE SOTTO SCACCO

**Minori iniezioni di insulina, farmaci per ridurre l'obesità, vaccini e chirurgia**

**M**olecole con un controllo più efficace e duraturo della glicemia, modalità di somministrazione più pratiche, strategie ad azione benefica sul calo ponderale e su altri disordini metabolici promettono di cambiare in meglio la vita dei pazienti affetti da diabete. Ma la sfida riguarda soprattutto la definizione di una terapia per una guarigione definitiva, per la quale sono in corso ricerche importanti, che prevedono anche indagini genetiche e trapianto di cellule staminali. Per la cura del diabete di tipo 2, la forma più diffusa che in Italia colpisce circa 3,5 milioni di persone, è appena stato lanciato liraglutide di Novo Nordisk (nome commerciale Victoza), appartenente alla classe dei farmaci che mimano l'azione degli ormoni incretine. In particolare si tratta di un analogo dell'ormone GLP-1 umano che agisce quando i livelli di glucosio nel sangue diventano eccessivamente elevati, stimolando il pancreas al rilascio di insulina, il segnale necessario alle cellule per trasformare lo zucchero in energia. Liraglutide inibisce anche l'appetito, favorendo la perdita di peso, migliora la funzione delle beta cellule del pancreas ed è efficace sul controllo della pressione arteriosa. «L'iniezione sottocutanea avviene una sola volta al giorno ed è quindi più pratica per i pazienti», spiega Edoardo Mannucci, direttore dell'agenzia diabetologica dell'azienda ospedaliera universitaria Careggi di Firenze. Rispetto ad altre molecole della stessa classe come Exenatide, iniettata due volte al giorno, la monosomministrazione di liraglutide ha dimostrato una maggiore durata d'azione con copertura delle 24 ore. «È invece in via di definizione una formulazione degli analoghi del GLP-1 che consenta un'iniezione sola alla settimana, con notevole beneficio per la qualità di vita dei malati», continua Mannucci, «mentre è già in fase III lo studio di farmaci orali inibitori del riassorbimento del glucosio a livello renale che dovrebbero favorire la perdita di zuccheri attraverso le urine, agendo anche sul controllo del peso».

**Per i bambini, vaccinazione con insulina e staminali.** Per il trattamento del diabete di tipo 1, malattia autoimmune con base genetica che colpisce soprattutto bambini ed adolescenti, una linea di azione allo studio è quella preventiva. È la strada della vaccinazione con insulina orale, somministrata ai bambini che, possedendo specifici autoanticorpi, esprimono il rischio di ammalarsi di diabete. «La vaccinazione rimane un obiettivo importante della ricerca, anche se dobbiamo attendere ancora alcuni anni per ottenere risultati», spiega Emanuele Bosi, professore di endocrinologia all'università Vita-Salute del San Raffaele di Milano e direttore del dipartimento di medicina interna e specialistica dell'ospedale. «Per curare la malattia già manifestata nuove evidenze emergono dallo studio sull'impiego di anticorpi monoclonali per reinstaurare la tolleranza immunologica, arrestando cioè il processo distruttivo di cellule beta pancreatiche da parte del sistema immunitario che viene rieducato a fornire la risposta corretta. Quanto al trapianto delle isole pancreatiche, si sta facendo strada la possibilità di utilizzare con successo siti alternativi al fegato, come il muscolo del braccio, il pancreas o la zona sotto la capsula renale. In questi siti si assisterebbe infatti a una maggiore capacità di attecchimento delle cellule e ad una maggiore protezione contro la reazione negativa del sistema immunitario».

**Obesità ridotta con farmaci di ultima generazione.** Una molecola in grado invece di controllare la glicemia e combattere l'obesità attraverso un nuovo meccanismo d'azione è stata sintetizzata dal professor Roberto Pellicciari dell'università di Perugia in collaborazione con Intercept Pharmaceuticals, azienda controllata da Genextra. Denominata INT-777, la molecola è stata sperimentata con successo sui topi presso l'Ecole Polytechnique di Losanna e si comporta come un agonista selettivo della proteina Tgr5. Quest'ultima a livello intestinale induce la secrezione dell'ormone GIP1, favorendo la regolazione della glicemia. Sulla base di ricerche precedenti è noto che Tgr5 è

anche presente nei muscoli e nel tessuto adiposo bruno dove, stimolata dagli acidi biliari, è responsabile della trasformazione del grasso in energia. INT-777, attivando con efficacia Tgr5 nel tessuto adiposo bruno, riduce l'ac-

possibilità di partire anche dal prelievo di cellule adulte, come i fibroblasti, per indurle a ritornare a uno stadio staminale e poi riprogrammarle verso la specializzazione in cellule beta pancreatiche. «Le ricerche condotte sulle cellule staminali embrionali, principalmente di origine murina, e su quelle dell'adulto non hanno ancora portato all'approvazione di un protocollo clinico nell'uomo», spiega Davide Lauro, ordinario di endocrinologia all'università Tor Vergata di Roma. «Si tratta per la maggior parte di procedure sperimentali condotte in vitro la cui validità deve ancora essere testata in vivo, mentre per le sperimentazioni su cavie è ancora necessario chiarire e controllare meglio il meccanismo molecolare che induce il differenziamento cellulare poiché è presente il rischio di indurre la formazione di cellule con un potenziale elevato di carcinogenesi».



cumulo di grasso e raggiunge questo scopo agendo sul consumo energetico e non sull'appetito, come fanno invece altri farmaci. Gli esiti preclinici sugli animali sono incoraggianti e nell'arco di un anno e mezzo dovrebbe avviarsi lo studio sull'uomo. Negli ultimi tempi la raggiunta consapevolezza che il patrimonio di cellule staminali in grado di differenziarsi in cellule beta del pancreas non costituisce un numero fisso fin dalla nascita, ma è soggetto a un rinnovo anche nell'adulto, ha indotto ad avviare sperimentazioni su queste cellule pluripotenti presenti soprattutto a livello di ghiandole esocrine e nei dotti pancreatici. In pratica, si parte da colture cellulari attivate attraverso fattori di crescita o altre tecniche per favorire la loro specializzazione in cellule beta pancreatiche. Questo sistema intende contrastare la riduzione numerica delle beta cellule, rallentando la progressione della malattia. Con metodiche di ingegneria genetica è stata dimostrata la

**Chirurgia contro il diabete 2.** Nuovi studi scientifici hanno infine rafforzato la validità della chirurgia bariatrica anche come opzione contro il diabete di tipo 2. «La terapia chirurgica oltre al calo ponderale riesce a ridurre la gravità del diabete e quindi la quantità di farmaci necessari per il trattamento con effetto maggiore quando è ancora presente un buon numero di cellule beta pancreatiche attive», prosegue Lauro, «L'indicazione riguarda ovviamente situazioni di obesità importante, per soggetti con indice di massa corporea maggiore di 40, che devono essere selezionati accuratamente e messi comunque a conoscenza dei rischi e delle conseguenze che la chirurgia bariatrica può avere come risultato del malassorbimento di nutrienti essenziali. Dopo l'intervento i pazienti dovranno infatti avviare una terapia di integrazione alimentare di minerali e vitamine e potrebbero avere un maggior rischio di sviluppare patologie importanti come l'anemia, l'ipocalcemia o l'osteoporosi».